

CP. 00/5075
C/P



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen:

199 55 087.5

Anmeldetag:

17. November 1999

Anmelder/Inhaber:

Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten
an fester Phase

Priorität:

30.09.1999 US 60/157,197

IPC:

C 07 D, C 07 B, C 07 F

Bemerkung:

Die nachgereichte Seite 1 der Beschreibung ist
am 20. November 1999 eingegangen.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 15. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Killer

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten
an fester Phase**

Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten an fester Phase

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

Die Festphasensynthese ist mittlerweile eine etablierte Methode in der pharmazeutischen Industrie, zum einen zur Herstellung von Verbindungsbibliotheken im Sinn der kombinatorischen Synthese, zum anderen in der hochautomatisierten Parallelsynthese von Einzelsubstanzen. Es werden dabei Verbindungen mit hoher struktureller Diversität erhalten, die in Testsystemen einem Massenscreening unterzogen werden können. Das Auffinden von Wirkstoffleitstrukturen bzw. Pflanzenschutz- oder Pharmawirkstoffen läßt sich durch dieses Vorgehen beträchtlich verkürzen. Bei der Festphasensynthese von chemischen Verbindungen sind die aufzubauenden Moleküle während der Synthese über einen Linker an einen polymeren Träger gebunden.

Im Umfeld dieser Festphasensynthesen besteht ein Bedarf an Synthesestrategien für Indol-Derivate, da sich der Indolkern als eine wichtige Schlüsselstruktur bei einer Vielzahl von biologisch aktiven Verbindungen herausgestellt hat (Lit.: Gribble, G. W. in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Katritzky, A.R.; Rees, C.W., Scriven, E.F.V. Eds., Pergamon, 1996, Vol.2).

Insbesondere sind Festphasenmethoden von Interesse, bei denen keine funktionelle Gruppe (Funktionalität) der festen Phase am Produkt verbleibt, d.h. die Abspaltung von der festen Phase "spurlos" erfolgt.

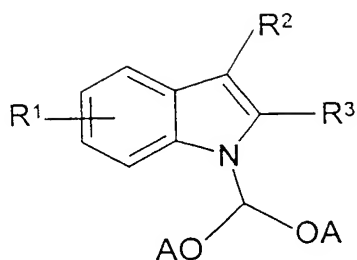
Smith et al. haben erstmals den Indol-Stickstoff als Anbindungsstelle an die feste Phase genutzt (Lit.: Smith, A.L. et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8317). Durch Reaktion eines freien Indols mit Ellmanns THP resin (Lit. 5 Ellmann, J.A. et al, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9333-9336; Resin = Harz) wird eine Aminabindung zwischen 3,4-Dihydro-2H-pyran und dem Indol-Stickstoff geknüpft, die bei Zugabe von 10 % Trifluoressigsäure wieder zum freien Indol gespalten wird.

10 Der Erfindung lag nunmehr die Aufgabe zugrunde, ein neues einfaches Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an der festen Phase zur Verfügung zu stellen, welches das Prinzip der "spurlosen" Abspaltung nutzt.

15 Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und 20 nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die vicinale Diolgruppen tragende feste Phase durch Transacetalisierung von 25 dialkoxymethylgeschützten Indolen der Formel I



5

worin

R¹ H, A, Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂ oder NO₂,

R² H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, COOA oder NA₂,

R³ H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂, NO₂ oder SnBu₃,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Bu Butyl,

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder R³ nicht gleich H ist,

15

erfolgt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

20

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R¹, R², R³, R⁴, A, Y, m und n sowie

(P)

die bei den Formeln I bis VII angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

25

In den vor- und nachstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-,

30

1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist A Methyl oder Ethyl.

5 $-(CH_2)_o$ -Hal bedeutet F, Cl, Br, I, Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Iodmethyl, Fluorethyl, Chlorethyl, Bromethyl, Iodethyl, Fluorpropyl, Chlorpropyl, Brompropyl oder Iodpropyl. Insbesondere bedeutet $-(CH_2)_o$ -Hal Chlormethyl.

Hal bedeutet bevorzugt F, Cl, Br oder I, besonders bevorzugt Chlor.

10

R^1 bedeutet H, A, Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 oder NO_2 , wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. R^1 kann in Position 4, 5, 6 oder 7 des Indolgerüsts stehen, insbesondere steht R^1 in der 5- oder 6-Position. Besonders bevorzugt ist R^1 H, CN oder NO_2 . Ganz besonders bevorzugt ist

15 R^1 H, 5-CN, 6-CN oder 5- NO_2 .

R^2 bedeutet H, A, $-(CH_2)_o$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , COOH, COOA oder NA_2 , wobei A und $-(CH_2)_o$ -Hal eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist R^2 H oder COOA.

20

Die anschließende Synthesechemie an der festen Phase findet bevorzugt in 3-Position des Indol-Gerüsts, d.h. an R^2 , oder in 2-Position des Indol-Gerüsts, d.h. an R^3 , statt.

25

R^2 bedeutet daher nach erfolgter Synthesechemie ebenfalls $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHA$, $-(CH_2)_n-NA_2$, Het oder $-(CH_2)_n-Het-Ar$. Besonders bevorzugt für R^2 nach erfolgter Synthesechemie ist $-(CH_2)_n-NA_2$ oder $-(CH_2)_n-Het-Ar$, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat, n 0, 1 oder 2 ist und $-(CH_2)_n-Het-Ar$ eine der nachstehend genannten bevorzugten oder ganz bevorzugten Bedeutungen hat. n ist besonders bevorzugt 1.

30

R^3 bedeutet H, A, $-(CH_2)_o$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 , NO_2 oder $SnBu_3$, wobei A und Hal eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat und o 0, 1, 2 oder 3 sein kann. Besonders bevorzugt für R^3 ist H, Chlormethyl oder $SnBu_3$.

5

R^3 bedeutet nach erfolgter Synthesechemie ebenfalls Ar, besonders bevorzugt durch CN substituiertes Phenyl, Het oder $-(CH_2)_n$ -Het-Ar, besonders bevorzugt 3,4-Dichlorphenylpiperazin-4-yl-methyl, Phenylpiperazin-4-yl-methyl oder 2-Chlorphenylpiperazin-4-yl-methyl.

10

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl. Ar ist daher vorzugsweise Phenyl, 2-, 3- oder 4-Methylphenyl, 2-, 3- oder 4-Ethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Isopropylphenyl, 2-, 3- oder 4-Propylphenyl, 2-, 3- oder 4-tert.-Butylphenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Hydroxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Isopropoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl oder 2-, 3- oder 4-Bromphenyl.

15

20

Het bedeutet einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF_3 , CN, oder NO_2 substituiert sein kann.

25

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-4- oder -5-yl, 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3-

30

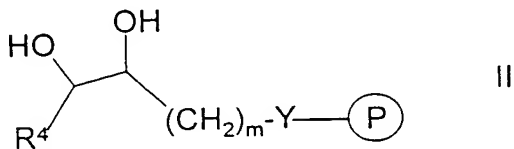
oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-
oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-
oder 7-1H-Indolyl, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
5 Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,
7- oder 8-Chinolinyll, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyll, 1-, 2-, 3- oder
4-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Acridinyll, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
Cinnolinyll, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll. Die heterocyclischen Reste
10 können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch
bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyll, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -
5-furyll, Tetrahydro-2- oder -3-furyll, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -
3-thienyl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyll, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4-
oder -5-pyrrolyll, 2- oder 3-Pyrrolidinyll, Tetrahydro-2- oder -3-pyrrolyll,
15 Tetrahydro-2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-1H-
indolyl, 2,3-Dihydro-3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-3- oder -4-
pyrazolyl, 1,4-Dihydro-2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-, -3-, -4-,
-5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 2-, 3-
oder 4-Piperidinyll, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyll, 2-, 3- oder 4-Morpholinyll,
20 Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyll, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-
yl, Hexahydro-3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-2-, -4- oder -5-pyrimidinyll,
2-, 3- oder 4- Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -
8-chinolinyll, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyll.
Besonders bevorzugt ist Het Piperazin-4-yl.

25

In $-(CH_2)_n$ -Het-Ar haben Het, Ar und n eine der zuvor angegebenen
bevorzugten oder besonders bevorzugten Bedeutungen. Vorzugsweise ist
 $-(CH_2)_n$ -Het in $-(CH_2)_n$ -Het-Ar Piperazin-4-yl-methyl, Piperazin-4-yl-ethyl,
Piperidin-4-yl-methyl oder Piperidin-4-yl-ethyl und Ar in $-(CH_2)_n$ -Het-Ar ein
30 unsubstituiertes oder ein durch A, CN, OH, OA oder Hal mono-, di- oder

trisubstituiertes Phenyl. Ganz besonders bevorzugt ist (3,4-Dichlorphenyl)piperazin-4-yl-methyl, Phenylpiperazin-4-yl-methyl und (2-Chlorphenyl)piperazin-4-yl-methyl für $-(CH_2)_n$ -Het-Ar.

- 5 Geeignete vicinale Diolgruppen tragende feste Phasen sind beispielsweise feste Phasen der Formel II



10 worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

R⁴ H oder A,

15 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

m 1, 2, 3 oder 4 und

Y O, S, NH oder NA bedeutet.

20 R⁴ bedeutet H oder A, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist R⁴ = H.

Y bedeutet O, S, NH oder NA, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist Y = O.

25 m bedeutet 1, 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 1.

o bedeutet 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 oder 2, ganz besonders bevorzugt 1.

30

Das Symbol



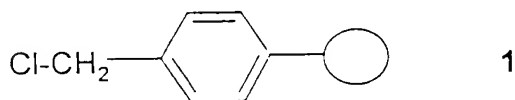
steht stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe. Die Ankergruppen einer festen Phase, auch Linker genannt, sind für die Anbindung der zu funktionalisierenden Verbindung an die feste Phase notwendig. Eine Zusammenfassung über Synthesen an fester Phase und den dazu einsetzbaren festen Phasen und/oder Linkern wird beispielsweise in Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, Seiten S1-S72 gegeben.

Für das Merrifield-Harz (Merrifield resin), das chemisch als Chlormethylpolystyrol-divinylbenzol bezeichnet wird und dessen polymeres Trägermaterial Copolystyrol/1% Divinylbenzol ist, steht das Symbol



stellvertretend für Chlormethylpolystyrol-divinylbenzol ohne die funktionelle Chlor-Gruppe.

Merrifield resin (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 10) kann ebenfalls in einer chemischen Formel 1 dargestellt werden



wobei



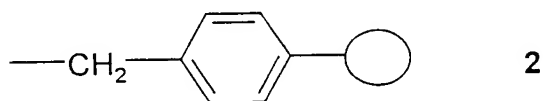
polymeres Trägermaterial bedeutet

und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist.

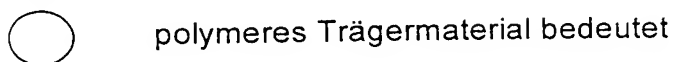
Das Symbol (P)

und damit der Ausdruck "stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe" oder der Ausdruck "eine feste Phase ohne endständige Gruppe"

bedeutet beispielsweise für das Merrifield-Harz nach Formel 1 den Substituenten der Formel 2



wobei

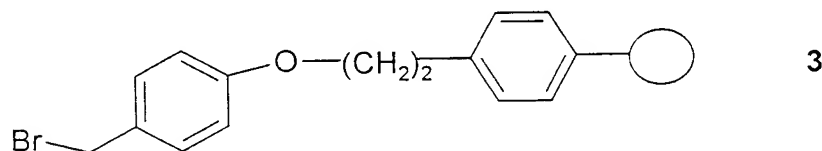


und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist.

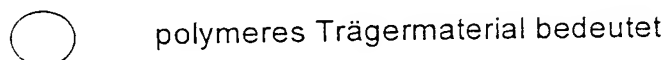
10 Das Symbol



und damit der Ausdruck "stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe" oder der Ausdruck "eine feste Phase ohne endständige Gruppe" bedeutet beispielsweise für das 4-(Bromomethyl)phenoxyethyl Polystyren nach Formel 3 (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 8)



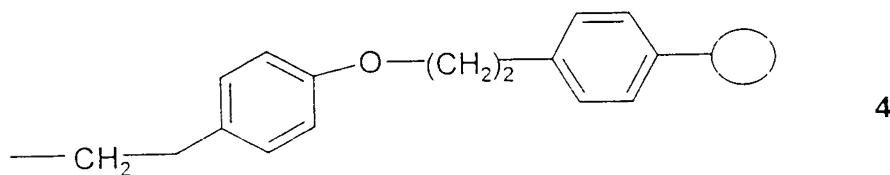
20 wobei



und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist,

25

den Substituenten der Formel 4,



30

wobei



polymeres Trägermaterial bedeutet

und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist.

5

Polymere Trägermaterialien der festen Phase werden insbesondere aus der Gruppe quervernetzte Polystyrole, quervernetzte Polyacrylamide oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt.

10

Zur Gruppe der quervernetzten Polystyrole, quervernetzten Polyacrylamide oder anderen Harze zählen Polyacrylamid, Polymethacrylamid, Polyhydroxyethylmethacrylat, Polyamid, Polystyrol, Polystyrol-Polyethylenglycol-Pfropfpolymere, (Meth)acrylat-Copolymere von z.B. (Meth)acrylsäure, (Meth)acrylsäureestern und/oder Itaconsäure, Crotonsäure, Maleinsäure oder Polyurethan-Schäume, Epoxydharze oder sonstige Copolymere.

15

Zur Gruppe der natürlichen Polymere zählen Agarose, Cellulose, Alginat, Chitosan, Dextran, Levan, Xanthan, Collagen, X-Carrageenan, Agar, Pectin, Ramanian, Holzschnitzel, mikrokristalline Cellulose, Hexosamine oder Gelatine.

20

Zu der Gruppe der Silicagele gehören alle technisch hergestellten sowie die natürlichen Kiesel-Xeroge (kurz Kieselgele), wie Kieselgur oder Kieselerde.

25

Die Partikelgröße der festen Phase, basierend auf polymeren Trägermaterialien, wird bevorzugt im Bereich von 1 μm bis 500 μm verwendet. Die Partikel können in ihrer Größenverteilung homogen oder heterogen sein, bevorzugt sind homogene Partikelgrößen.

30

Vicinale Diolgruppen tragende feste Phasen können zum Teil käuflich erworben werden (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99), sie können jedoch auch analog zu Leznoff, C.C. und

Wong, J.Y., Can. J. Chem. 1973, 51, 3756 nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden, in dem man

(a) eine feste Phase der Formel IV



5

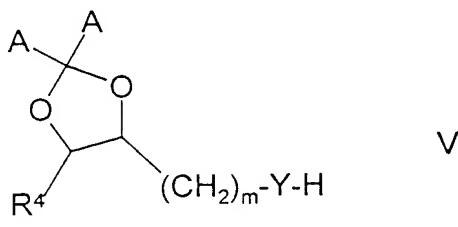
worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

10

und Hal Cl oder Br bedeutet mit einer Verbindung der Formel V

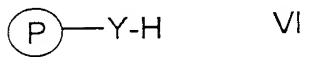


15

worin A, R⁴, Y und m eine der in Formel II angegebenen Bedeutungen haben

umsetzt oder

(b) eine feste Phase der Formel VI



20

worin

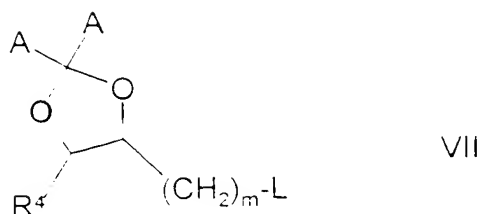


eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

25

und Y eine in Formel II angegebene Bedeutung hat mit einer Verbindung der Formel VII

30



5

worin A, R⁴ und m eine in Formel II angegebene Bedeutung haben und L Cl, Br oder eine freie reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, umgesetzt.

10

Geeignete Verbindungen der Formel IV sind beispielsweise Merrifield resin (Chloromethylpolystyrene-divinylbenzene), Brominated PPOA resin, Brominated Wang resin, Bromo-(4-methoxyphenyl)methyl polystyrene, 4-(Bromomethyl)phenoxyethyl polystyrene, 4-(Bromomethyl)phenoxymethyl polystyrene (Wang Br), 4-Bromo polystyrene, 4-Methyltrityl chloride resin, 4-Methoxytrityl chloride resin, NovaSyn[®] TG bromo resin, NovaSyn[®] Dichlorotrityl alcohol TG resin, Bromoacetamidomethyl NovaGel[™], (Bromomethyl)phenylacetamidomethyl NovaGel[™], (4-Bromophenyl)-diisopropylsilyloxymethyl polystyrene oder 2-Bromo-1-ethoxyethane-1-oxy NovaSyn[®] (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 7-15, 17, 56 und 58).

20

Eine besonders bevorzugte Verbindung der Formel V ist 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol.

25

Geeignete Phasen der Formel VI, wobei Y O bedeutet ist beispielsweise das Wang resin (Lit.: Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 30-42) oder Hydroxymethylpolystyrol.

30

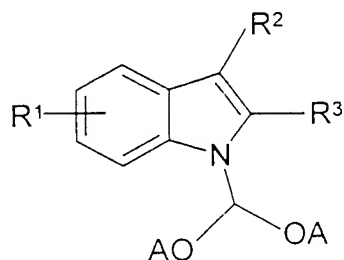
Geeignete Phasen der Formel VI, wobei Y NH bedeutet sind beispielsweise N-(2-Amino-ethyl)aminomethyl polystyrene, Aminomethylated polystyrene, Amino-(4-methoxyphenyl)methyl

polystyrene, N-Benzylaminomethyl polystyrene, MBHA resin (4-Methylbenzhydramine resin), N-Methylaminomethyl polystyrene, NovaSyn® TG amino resin, Aminomethyl NovaGel™, NovaSyn® TGR resin, Rink Amid NovaGel™, 4-Sulfamylbenzoyl NovaSyn® TG resin, 4-Sulfamylbenzoyl NovaGel™, Amino PEGA resin oder Rink amide PEGA resin (Lit.: Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 1, 2, 18-20, 23 und 25-30).

Fmoc-geschützte Träger, beispielsweise Rink Amide resin, Sieber Amide resin oder Weinreb AM resin (Lit.: Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 21-24) sind ebenfalls geeignet, da durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl = Fmoc) eine Aminogruppe freigesetzt wird.

Reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppen sind z.B. Tosylate oder Mesylate. Die OH-Gruppen werden in eine Abgangsgruppe umgewandelt, die eine nucleophile Substitution ermöglichen.

Dialkoxymethylgeschützte Indole der Formel I



worin R¹, R², R³ und A der in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, werden vorzugsweise durch Reaktion der freien durch R¹, R² oder R³ substituierten Indole mit dem entsprechenden Orthoformiat hergestellt. Insbesondere geeignet ist die Reaktion mit Triethylorthoformiat, wobei diethoxymethylgeschützte Indole entstehen.

Die Einführung des Substituenten SnBu_3 gelingt durch regioselektive Lithiierung in Position 2 des dialkoxymethylgeschützten Indol-Derivates. d.h. $\text{R}^3 = \text{H}$ wird intermediär zu $\text{R}^3 = \text{Li}$, und anschließender Reaktion mit tri-n-Butylzinnchlorid.

5

Die Transacetalisierung, d.h. die Reaktion der dialkoxymethylgeschützten Indolderivate mit vicinalen Diolen tragenden festen Phasen erfolgt unter mild sauren Bedingungen, wobei die an fester Phase gebundenen Indol-Derivate ein cyclisches Acetal ausbilden.

10

Die Transacetalisierung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure oder auch in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers, insbesondere einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure.

15

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°C , normalerweise zwischen 20° und 100°C , bevorzugt zwischen 20° und 40° .

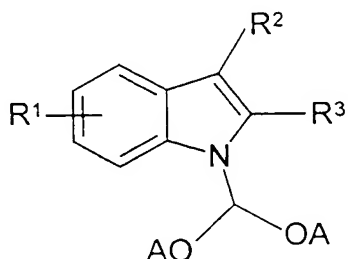
20

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder 1,4-Dioxan; Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methyl-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30

1,4-Dioxan ist für die Transacetalisierung besonders geeignet.

Durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indol-Derivaten der Formel I



10 worin

R¹ H, A, Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂ oder NO₂,

R² H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, COOA oder NA₂,

R³ H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂, NO₂ oder SnBu₃,

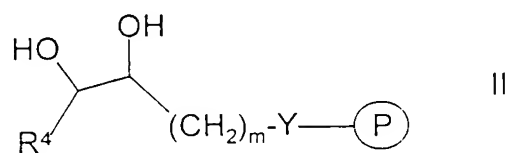
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

15 Bu Butyl,

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder R³ nicht gleich H ist,

mit einer vicinale Diolgruppen tragenden festen Phase der Formel II



worin

25



eine feste Phase ohne endständige funktionelle

Gruppe bedeutet,

R⁴ H oder A,

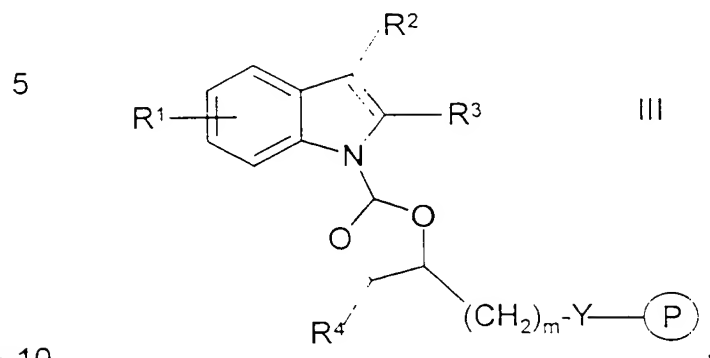
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

m 1, 2, 3 oder 4 und

30

Y O, S, NH oder NA bedeutet

entstehen zunächst die an die feste Phase gebundenen Indole der Formel III



10
worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle

Gruppe bedeutet,

- 15
- R¹ H, A, Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂ oder NO₂,
 - R² H, A, -(CH₂)₆-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, COOA oder NA₂,
 - R³ H, A, -(CH₂)₆-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂, NO₂ oder SnBu₃,
 - R⁴ H oder A,
 - A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 - Bu Butyl,
 - n 0, 1 oder 2,
 - m 1, 2, 3 oder 4,
 - o 0, 1, 2 oder 3 und
 - Y O, S, NH oder NA bedeutet,

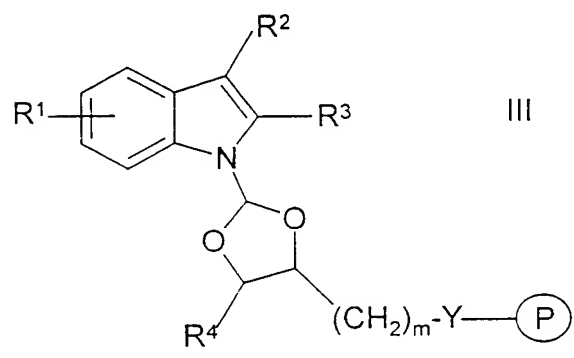
25 mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder R³ nicht gleich H ist, die durch die sich anschließende Synthesechemie weiter funktionalisiert werden.

Nach erfolgter Synthesechemie ändert sich das Substituentenmuster für die Verbindungen der Formel III der Art, daß zusätzlich

- 30
- R² -(CH₂)ₙ-NH₂, -(CH₂)ₙ-NHA, -(CH₂)ₙ-NA₂, Het oder -(CH₂)ₙ-Het-Ar
- und

R^3 Ar, Het oder $-(CH_2)_n$ -Het-Ar bedeuten kann, wobei
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA
 oder Hal substituiertes Phenyl und
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 5 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
 der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH,
 OA, CF_3 , CN, oder NO_2 substituiert sein kann,
 bedeuten.

10 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die festphasengebundenen Indol-
 Derivate der Formel III



worin

20 eine feste Phase ohne endständige funktionelle
 Gruppe bedeutet,

R^1 H, A, Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 oder NO_2 ,

R^2 H, A, $-(CH_2)_0$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , COOA, $-(CH_2)_n$ - NH_2 , -
 25 $(CH_2)_n$ -NHA, $-(CH_2)_n$ - NA_2 , Het oder $-(CH_2)_n$ -Het-Ar,

R^3 H, A, $-(CH_2)_0$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 , NO_2 , Ar, Het, $-(CH_2)_n$ -
 Het-Ar oder $SnBu_3$,

R^4 H oder A,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

30 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA
 oder Hal substituiertes Phenyl,

- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF₃, CN, oder NO₂ substituiert sein kann.
- 5 Bu Butyl,
n 0, 1 oder 2,
m 1, 2, 3 oder 4,
o 0, 1, 2 oder 3 und
Y O, S, NH oder NA bedeutet,
10 mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder R³ nicht gleich H ist.

Als analytische Nachweismethode der festphasengebundenen Indol-Derivate der Formel III bietet sich die IR-Spektroskopie an, sofern die
15 Substituenten R¹, R², R³ und/oder R⁴ IR-aktiv sind und ein spezifisches Signal erzeugen.

Die Beladung der festen Phase liegt in der Regel zwischen 0,3 und 1,5 mmol/g, insbesondere zwischen 0,3 und 0,8 mmol/g.

20 Für die sich anschließende Synthesechemie sind alle Reaktionen geeignet, die auch schon für Synthesen in Lösung zur Funktionalisierung von Indol-Derivaten beschrieben und die dem Fachmann bekannt sind, wobei jedoch die Reaktionsbedingungen nicht zu einer Acetalspaltung und damit zu einer Abspaltung von der festen Phase führen dürfen. Insbesondere sind
25 Reaktionen geeignet, die die Indol-Edukte in 2- oder 3-Position funktionalisieren. Es sind beispielsweise nucleophile Substitutionen, insbesondere die Mannich-Reaktion, Oxidationen, Reduktionen, Pd-katalysierte Arylkupplungen beispielsweise nach Suzuki, Negishi oder die Stille-Kupplung, insbesondere die Stille-Kupplung, Iodonolyse eines

Stannans und anschließende Pd-katalysierte Kupplung nach Heck oder Sonogashira oder Pd-katalysierte Formylierungen geeignet.

5 Um bei der Mannich-Reaktion saure Bedingungen zu vermeiden, werden hier vorzugsweise die Verbindungen der Formel III mit $R^2 = H$ mit einem Chloralkyldialkylamin vorzugsweise in DMF umgesetzt. Die erfindungsgemäßen festphasengebundenen Indol-Derivate sind jedoch ebenfalls unter den Reaktionsbedingungen Eisessig/Dichlormethan im Verhältnis 1:4 bis 4:1 für Mannich-Reaktionen stabil. Insbesondere ist ein
10 Verhältnis von Eisessig/Dichlormethan von 1:4, 1:1 und 4:1 geeignet, ganz besonders bevorzugt wird Eisessig/Dichlormethan im Verhältnis 4:1 verwendet. In Eisessig/Dichlormethan (4:1) wird ebenfalls vorzugsweise eine Verbindung der Formel III mit R^3 gleich H mit Formaldehyd und einem Arylpiperazin umgesetzt, wobei Aryl in Arylpiperazin ein unsubstituiertes
15 oder ein ein- oder zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl, insbesondere ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, bedeuten kann.

Die Mannich-Reaktion ist ein Beispiel für die Synthesechemie an der 3-Position des Indolgerüsts, wobei diese nucleophile Substitution jedoch
20 nicht auf die 3-Position des Indol-Gerüsts beschränkt wird.

Ein Beispiel für die Synthesechemie an der 2-Position des Indolgerüsts ist die Stille-Kupplung. Es werden hierbei die Verbindungen der Formel III mit $R^3 = SnBu_3$ unter Palladiumkatalyse mit einem Arylbromid oder -iodid
25 umgesetzt. Insbesondere ist die Katalysatorkombination von $[Pd_2(dba)_3]/tert-Bu_3P/CsF$ geeignet (Lit.: Littke, A.F. and Fu, G.C. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2411; $Pd_2(dba)_3$ = Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium). Die Stille-Kupplung ist ebenfalls nicht auf die 2-Position des Indol-Gerüsts beschränkt.

Ein weiteres Beispiel für die Synthesesechemie an der 2-Position des Indolgerüsts ist eine klassische nucleophile Substitution, bei der eine Verbindung der Formel III mit $R^3 = -(CH_2)_o-Hal$, wobei o und Hal eine bevorzugte oder besonders bevorzugte Bedeutung haben, mit einem sekundären Amin, insbesondere einem Arylpiperazin, umgesetzt wird, wobei Aryl in Arylpiperazin ein unsubstituiertes oder ein ein- oder zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl, insbesondere ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, bedeuten kann. Die Reaktion findet in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere in DMF, statt. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°C, normalerweise zwischen 20° und 100°C, bevorzugt zwischen 20° und 40°.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Synthese von festphasengebundenen Indolderivaten der Formel III, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von festphasengebundenen Indol-Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln IIIa bis IIIf ausgedrückt werden, die der Formel III entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel III angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in IIIa	R ¹	H, CN oder NO ₂ ,
	R ²	H oder COOA,
	R ³	H, $-(CH_2)_o-Hal$ oder SnBu ₃ ,
	R ⁴	H,
	m	1,
	o	1 und
	Y	O bedeutet

mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R^1 , R^2 oder R^3 nicht gleich H ist;

- 5 in IIIb R^1 H, CN oder NO_2 ,
 R^2 H, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Hal}$, COOA , $-(\text{CH}_2)_n\text{-NA}_2$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$,
 R^3 H, SnBu_3 , Ar oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$,
 R^4 H,
m 1,
n 1
10 o 1 und
Y O bedeutet;

mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R^1 , R^2 oder R^3 nicht gleich H ist;

- 15 in IIIc R^1 H oder CN,
 R^2 COOA , $-(\text{CH}_2)_n\text{-NA}_2$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$,
 R^3 H oder Ar,
 R^4 H,
m 1,
20 n 1 und
Y O bedeutet;

- in IIIId R^1 CN,
 R^2 H,
25 R^3 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$,
 R^4 H,
m 1,
n 1 und
Y O bedeutet;

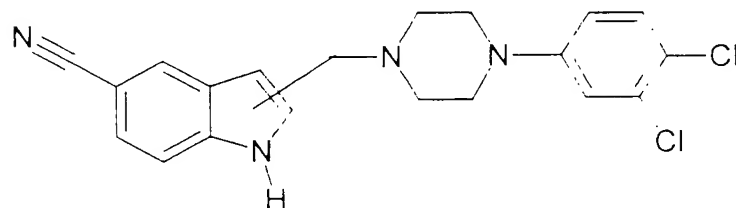
in IIIe R¹ H oder CN,
R² COOA, -(CH₂)_n-NA₂ oder Arylpiperazin-4-yl-methyl,
R³ H oder Ar,
R⁴ H,
m 1,
n 1,
Y O und

Aryl in Arylpiperazin-4-yl-methyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

in IIIf R¹ CN,
R² H,
R³ Arylpiperazin-4-yl-methyl,
R⁴ H,
m 1,
n 1,
Y O und

Aryl in Arylpiperazin-4-yl-methyl unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Synthese von 2- oder 3-substituierten D4 Rezeptorliganden der Formel 5

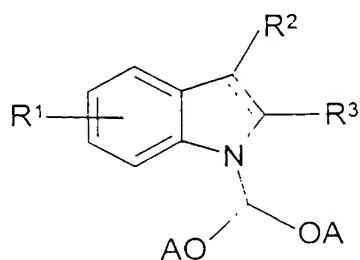


5

Die Abspaltung des funktionalisierten Indol-Derivats nach erfolgter Synthesechemie an der festen Phase erfolgt durch saure Hydrolyse, wie es für den Fachmann bekannt ist, oder durch säurekatalysierte Umacetalisierung. Vorzugsweise wird das funktionalisierte Indol-Derivat mit einer Mischung von 1,4-Dioxan und Salzsäure im Verhältnis 1:1 umgesetzt. Eine nachträgliche Behandlung mit einer Base, vorzugsweise NaOH, setzt das freie funktionalisierte Indol-Derivat frei. Die säurekatalysierte Umacetalisierung findet vorzugsweise in Gegenwart eines Alkohols, insbesondere Methanol oder Ethanol, und einer katalytischen Menge von p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure oder in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers statt.

Gegenstand der Erfindung ist daher ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, dadurch gekennzeichnet, daß man

(1) dialkoxymethylgeschützte Indol-Derivate der Formel I



worin

R¹ H, A, Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂ oder NO₂,

R² H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, COOA oder NA₂,

R³ H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂, NO₂ oder SnBu₃,

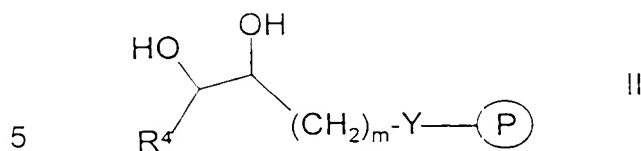
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Bu Butyl und

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder R³ nicht gleich H ist,

mit einer vicinale Diolgruppen tragenden festen Phase II



worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle

Gruppe bedeutet,

10

R⁴ H oder A,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

m 1, 2, 3 oder 4 und

Y O, S, NH oder NA bedeutet,

umsetzt,

15

(b) eine sich anschließende Synthesechemie durchführt
und

(c) das funktionalisierte Indol-Derivat durch saure Hydrolyse oder
säurekatalysierter Umacetalisierung "spurlos" von der festen Phase
abspaltet.

20

Somit steht ein effektives Verfahren zur Herstellung von funktionalisierten
Indol-Derivaten an fester Phase zur Verfügung. Ein Vorteil dieses
Verfahrens ist, daß bereits durch R¹ und/oder R² und/oder R³ substituierte
Indolderivate zur weiteren Funktionalisierung in einem Syntheseschritt an
die feste Phase gebunden werden können, wobei die Substituenten R¹, R²
und R³ auch sterisch anspruchsvoll und hydrolyseempfindlich sein können
(R³ = SnBu₃). Insbesondere ist von Vorteil, daß durch R¹ und/oder R²
substituierte Indole, wobei R¹ und/oder R² nicht gleich H ist, d.h. Indole, die
in 3-Position nicht substituiert sind, an die feste Phase zur weiteren

30

Funktionalisierung gebunden werden können. Die festphasengebundenen Indol-Derivate sind weiterhin leicht und kostengünstig zugänglich.

5 Weiterhin finden sowohl die Anbindung als auch die Abspaltung unter mild sauren Bedingungen statt.

10 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in widestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

15 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

20 Alle vorstehenden und nachfolgenden Temperaturangaben werden in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

25 "Übliche Aufarbeitung" bedeutet bei Reaktionen an der festen Phase: Man filtriert das Harz, wäscht es abwechselnd mit Methanol und trocknet es bei vermindertem Druck, vorzugsweise bei 0.01 mbar, und Raumtemperatur.

Beispiel 1:

Synthese von diethoxymethylgeschützten Indolderivaten

5 1 mmol 1H-Indol-5-carbonitril wird in 10 mmol Triethylorthoformiat bei einer Reaktionstemperatur von 160° 6 h erwärmt. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung 1-Diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril, EI-MS: 244 (M⁺).

Analog erhält man durch Umsetzung von Triethylorthoformiat mit 5-Nitro-1H-indol

10 1-Diethoxymethyl-5-nitro-1H-indol, EI-MS: 264 (M⁺);

mit 1H-Indol-3-carbonsäuremethylester

1-Diethoxymethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester, EI-MS: 277 (M⁺);

15 mit 2-Chlormethyl-1H-indol-6-carbonitril

2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-6-carbonitril, EI-MS: 292 (M⁺, 35 Cl), 294 (M⁺, 37 Cl) und

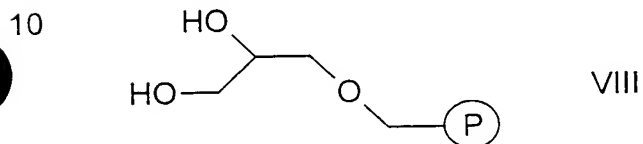
mit 2-Chlormethyl-1H-indol-5-carbonitril

20 2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril, EI-MS: 292 (M⁺, 35 Cl), 294 (M⁺, 37 Cl).

1 mmol 1-Diethoxymethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester wird in 20 ml THF gelöst und 1,2 mmol einer n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (1,6M) bei -78° zugetropft. Man erwärmt auf 0° und rührt weitere 30 min. Zu dieser Lösung werden bei -78° 1,2 mmol Tributylzinnchlorid zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 30 min. wird auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-Diethoxymethyl-2-tributylstannanyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester, EI-MS: 566 (M⁺).

Beispiel 2:*Synthese der festen Phase*

5 Eine Suspension von 16 g Merrifield Resin (Substitutionsgrad 1.08 mmol/g) und 4,1 g Natrium in 120 ml 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol wird 20 h bei Raumtemperatur durchmischt und anschließend 24 h bei 80° gerührt. Nach saurer Hydrolyse in 1,4-Dioxan/HCl 1:1 und üblicher Aufarbeitung für Reaktionen an fester Phase erhält man das getrocknete Harz der Formel VIII.



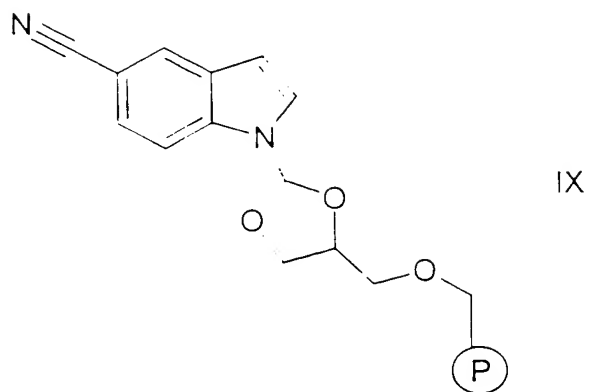
worin

15 $\text{(P)}-\text{CH}_2-$ Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet.

Beispiel 3:*Transacetalisierung*

20 Eine Suspension von 1 g der festen Phase der Formel VIII in 10 ml 1,4-Dioxan und 100 mg p-Toluolsulfonsäure werden mit 5 mmol 1-Diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das festphasengebundene Indolderivat der Formel IX

25



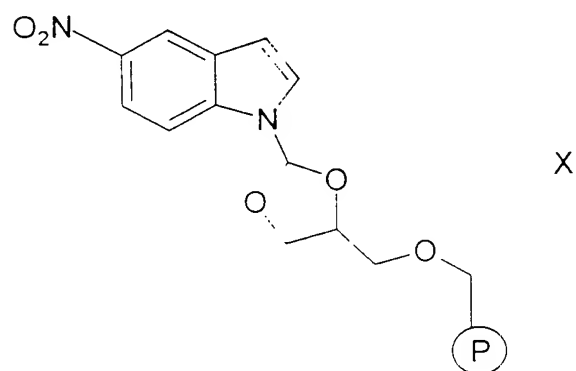
worin

10 $\text{(P)}-\text{CH}_2-$ Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet.

FTIR-Spektroskopie: $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ (CN).

15 Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 1-Diethoxymethyl-5-nitro-1H-indol umgesetzt. Man erhält die Verbindung der Formel X



worin

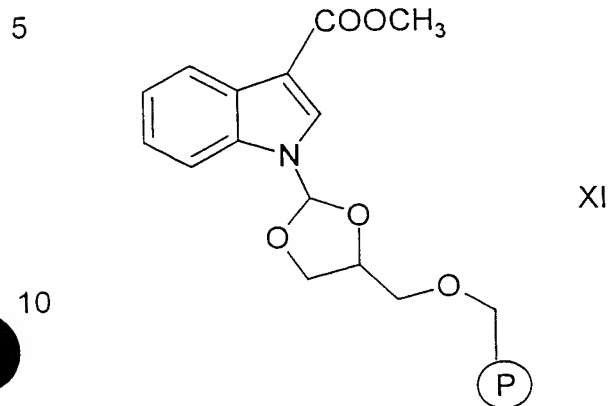
$\text{(P)}-\text{CH}_2-$ Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet:

30

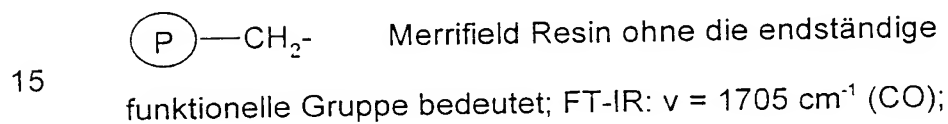
Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 1-Diethoxymethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester umgesetzt.

Man erhält die Verbindung der Formel XI

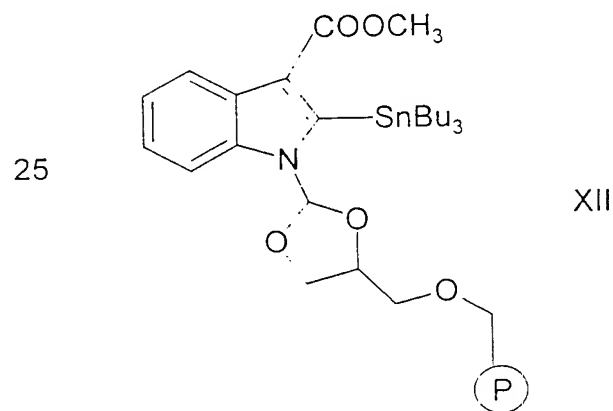


worin



Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 1-Diethoxymethyl-2-tributylstannanyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester umgesetzt. Man erhält die Verbindung der Formel XII



30

worin

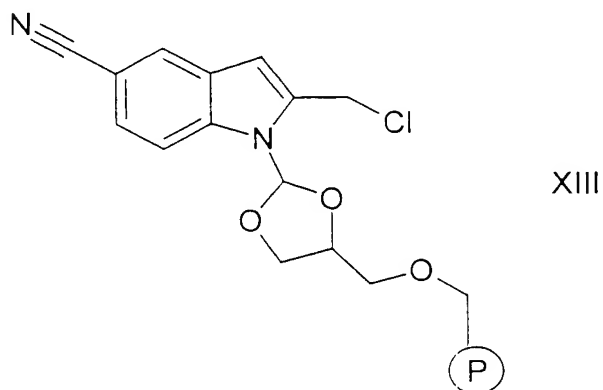
(P)—CH₂- Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet; FT-IR: $\nu = 1688 \text{ cm}^{-1}$ (CO);

5

Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril umgesetzt.

Man erhält die Verbindung der Formel XIII



15

worin

(P)—CH₂- Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet; FT-IR: $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ (CN) und

20

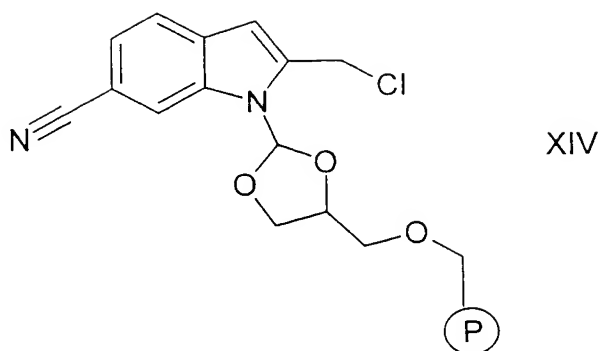
Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-6-carbonitril umgesetzt.

Man erhält die Verbindung der Formel XIV

25

30



worin

10 $\text{P}-\text{CH}_2-$ Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet; FT-IR: $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ (CN).

Beispiel 4:

Abspaltung ohne Synthesechemie

15 Die in Beispiel 3 synthetisierte Verbindung der Formel IX wird in 10 ml 1,4-Dioxan/2N HCl (1:1) suspendiert und auf 40° erwärmt. Nach 3 h wird 2N NaOH bei Raumtemperatur bis zu einem pH = 10 zugetropft und weitere 30 min. gerührt und von der festen Phase abfiltriert. Man erhält reines Edukt 1H-Indol-5-carbonitril zurück. Die Beladung errechnet sich zu 0.72 mmol/g.

Analog zur Abspaltung von Beispiel 4 errechnet sich die Beladung der festphasengebundenen Verbindung der Formel X zu 0.76 mmol/g.

25 Analog zur Abspaltung von Beispiel 4 errechnet sich die Beladung der festphasengebundenen Verbindung der Formel XI zu 0.76 mmol/g.

30 Analog zur Abspaltung von Beispiel 4 errechnet sich die Beladung der festphasengebundenen Verbindung der Formel XII zu 0.42 mmol/g. Es erfolgt unter den Abspaltungsbedingungen nach Beispiel 4 eine

Destannylierung zum abgespaltenen Produkt 1H-Indol-3-carbonsäuremethylester.

Beispiel 5:

5

Mannich-Reaktion

10

Zu einer Suspension von 1 g der festphasengebundenen Verbindung der Formel IX in 10 ml DMF werden 10 Äquivalente Dimethylmethylenimmoniumchlorid bei Raumtemperatur zugegeben und 48 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 3-Dimethylaminomethyl-1H-indol-5-carbonitril mit einer Ausbeute von 99% und einer Reinheit von 98%, erhalten durch NMR-Analyse; EI-MS: 199 (M^+).

15

Beispiel 6:

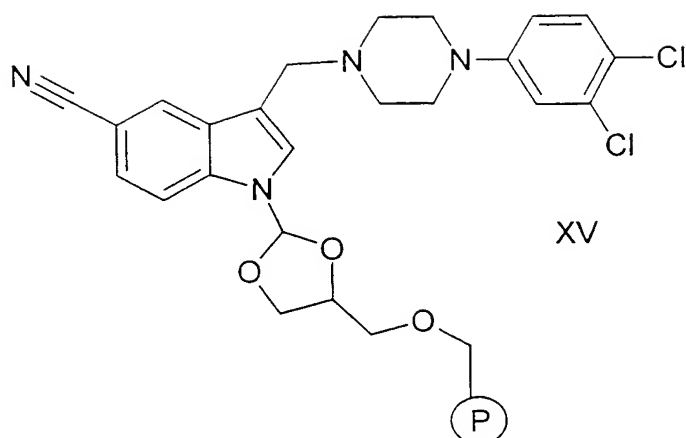
Mannich-Reaktion

20

220 mg der festphasengebundenen Verbindung der Formel IX (hergestellt in Beispiel 3) werden in 5 ml Eisessig/Dichlormethan im Verhältnis 4:1 suspendiert und mit 10 Äquivalenten 3,4-Dichlorphenylpiperazin und 0,6 ml Formaldehydlösung (37% in Wasser) versetzt. Es wird 64 h bei 40° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das festphasengebundene funktionalisierte Indol-Derivat der Formel XV

25

30



10 worin

Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet.

15 Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-5-carbonitril.

20 Analog zu Beispiel 6 erhält man durch Umsetzung des Indol-Derivats der Formel IX

mit Phenylpiperazin und saurer Hydrolyse

3-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril;

25 mit 2-Chlorphenylpiperazin und saurer Hydrolyse

3-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-5-carbonitril.

30

Beispiel 7:

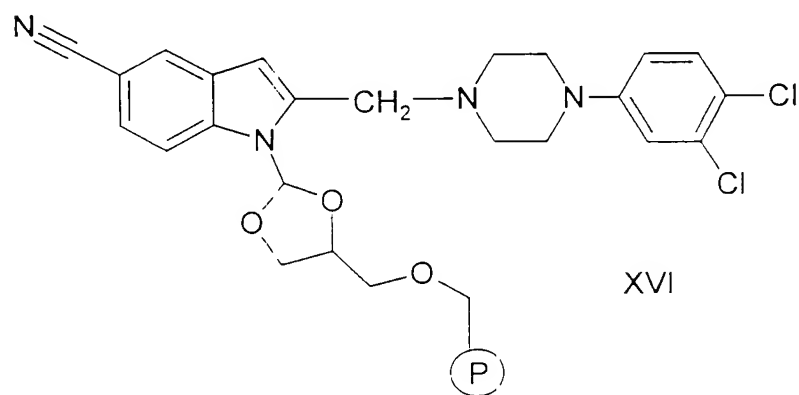
Stille-Kupplung

Zu einer Suspension von 150 mg der festphasengebundenen Verbindung der Formel XII in 10 ml 1,4-Dioxan werden 114 mg 4-Brombenzonitril sowie 9 mg Pd_2dba_3 , 19 mg $\text{tert-Bu}_3\text{P}$ und 45 mg CsF zugegeben und 48 h auf 100° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 2-(4-Cyano-phenyl)-1H-indol-3-carbonsäuremethylester mit einer Ausbeute von 66%.

Beispiel 8:

Nucleophile Substitution

160 mg des festphasengebundenen Indol-Derivats der Formel XIII werden in 5 ml DMF suspendiert und mit 10 Äquivalenten 3,4-Dichlorphenylpiperazin versetzt. Es wird 48 h bei 40° gerührt. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung das funktionalisierte Derivat der Formel XVI



worin

$\text{P}-\text{CH}_2-$ Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet.

Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-5-carbonitril. Die Beladung der festen Phase der Formel XIII berechnet sich zu 0,33 mmol/g für das Reaktionsprodukt.

5

Analog zu Beispiel 8 wird das festphasengebundene Indol-Derivat der Formel XIII

mit Phenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril;

10

mit 2-Chlorphenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-H-indol-5-carbonitril.

15

Analog zu Beispiel 8 wird das festphasengebundene Indol-Derivat der Formel XIV

mit 3,4-Dichlorphenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-6-carbonitril. Die Beladung der festen Phase der Formel XIV berechnet sich zu 0,33 mmol/g für das Reaktionsprodukt.

20

Analog zu Beispiel 8 wird das festphasengebundene Indol-Derivat der Formel XIV

25

mit Phenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-6-carbonitril;

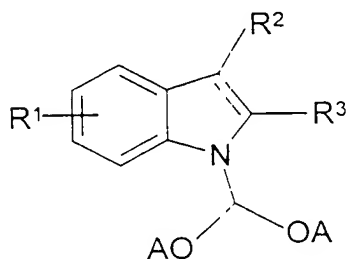
mit 2-Chlorphenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-H-indol-6-carbonitril.

30

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Anbindung an die vicinale Diolgruppen tragende feste Phase durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen der Formel I



worin

R^1 H, A, Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 oder NO_2 ,

R^2 H, A, $-(CH_2)_o$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , COOA oder NA_2 ,

R^3 H, A, $-(CH_2)_o$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 , NO_2 oder $SnBu_3$,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Bu Butyl und

o 0, 1, 2 oder 3

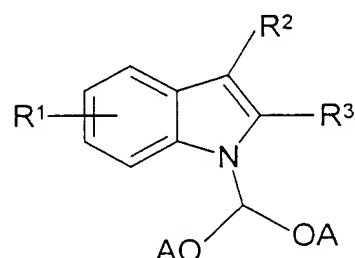
bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R^1 , R^2 oder R^3 nicht gleich H ist, erfolgt.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, wobei die Synthesechemie aus der Gruppe nucleophile Substitution, Mannich-Reaktion oder Stille-Kupplung ausgewählt wird.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei das polymere Trägermaterial der festen Phase aus der Gruppe quervernetzte Polystyrole, quervernetzte Polyacrylamide oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt wird.

5. Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, dadurch gekennzeichnet, daß man

(1) dialkoxymethylgeschützte Indol-Derivate der Formel I



worin

R^1 H, A, Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 oder NO_2 ,

R^2 H, A, $-(CH_2)_o$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , COOA oder NA_2 ,

R^3 H, A, $-(CH_2)_o$ -Hal, OA, CF_3 , OCF_3 , CN, NA_2 , NO_2 oder $SnBu_3$,

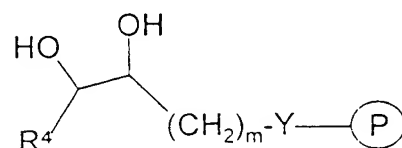
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Bu Butyl und

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R^1 , R^2 oder R^3 nicht gleich H ist,

mit einer vicinale Diolgruppen tragenden festen Phase II



worin

(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

R⁴ H oder A,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
m 1, 2, 3 oder 4 und
Y O, S, NH oder NA bedeutet,

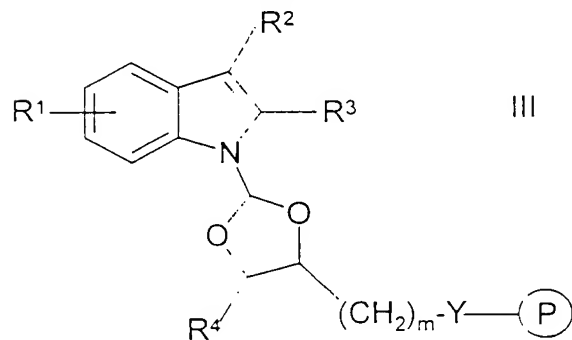
umsetzt,

(b) eine sich anschließende Synthesechemie durchführt und

(c) das funktionalisierte Indol-Derivat durch saure Hydrolyse oder säurekatalysierte Umacetalisierung "spurlos" von der festen Phase abspaltet.

15

6. Verbindungen der Formel III



20

worin

25

(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

R¹ H, A, Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂ oder NO₂,
R² H, A, -(CH₂)₅-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, COOA, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHA, -(CH₂)_n-NA₂, Het oder -(CH₂)_n-Het-Ar,

30

- R³ H, A, -(CH₂)_o-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂, NO₂, Ar, Het, -(CH₂)_n-
Het-Ar oder SnBu₃,
- R⁴ H oder A,
- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH,
10 OA, CF₃, CN, oder NO₂ substituiert sein kann,
- Bu Butyl,
- n 0, 1 oder 2,
- m 1, 2, 3 oder 4,
- o 0, 1, 2 oder 3 und
- 15 Y O, S, NH oder NA bedeutet,
mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder R³ nicht
gleich H ist.

20

25

30

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach
 5 Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

10

15

20

25

30